



TITLE:

## 2-2 サル類の加齢に伴う自然発生病変の病理学的解析(X.共同利用研究 2.研究成果)

AUTHOR(S):

山手, 丈至

---

CITATION:

山手, 丈至. 2-2 サル類の加齢に伴う自然発生病変の病理学的解析(X.共同利用研究 2.研究成果). 霊長類研究所年報 2008, 38: 91-91

ISSUE DATE:

2008-08-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/166563>

RIGHT:

*M. fascicularis* は *M. fuscata* と *M. mulatta* から顕著に判別できる標識点を発見できたが、これでは *M. fuscata* の地域差や雌雄差から *M. mulatta* を判別することができないことがわかった。このことから有効な標識点によって、種差だけでなく *M. fuscata* の地域差が判別できる可能性がでてきた。

### 1-8 霊長類の網膜黄斑に特異的に発現する遺伝子群の同定

古川貴久, 井上達也 ((財) 大阪バイオサイエンス研究所)

ヒトを含めた霊長類の網膜は中心部に黄斑という特徴的な構造をもつ。黄斑部では、視細胞の中でも錐体細胞が高密度に存在し、これにより黄斑構造を持つ生物は良好な視力が得られる。実際、近年日本を含む先進国で増加傾向にある加齢性黄斑変性症などの黄斑疾患は、重篤な視力低下や失明の原因となっている。これまで、黄斑発生の分子メカニズムについての報告はほとんどみられない。われわれは、黄斑発生に関わる遺伝子群の同定を目的として、周産期のアカゲザルの網膜を黄斑部と周辺部に分けて採取し、それぞれの総 RNA についてマイクロアレイを用いて遺伝子発現を比較した。現在のところ、30 遺伝子のうち 9 遺伝子については少なくとも黄斑部の視細胞層に高い発現を認めた。これらのうち、我々は SREBP2 (sterol regulatory element binding protein 2) に着目している。SREBP2 は脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を広範に制御することが知られる転写因子であり、in situ ハイブリダイゼーションによってマウス網膜においても発生期視細胞に発現を認める。現在 SREBP2 の DNA 結合ドメインである bHLH-ZIP ドメインに Engrailed のリプレッサードメインを融合したドミナントネガティブ変異体を作製し、これを網膜視細胞で強制発現するトランスジェニックマウスを作製し解析中である。

### 1-9 高次連合野成熟過程における連合野特異的遺伝子 (Rbp4) の発現変化の解析

小松勇介, 山森哲雄 (基礎生物学研究所)

レチノイドは、レチノール (ビタミン A アルコール) やレチノイン酸 (ビタミン A 酸) などを含む。レチノールは生体内で抗酸化作用があるだけでなく、酸化されてレチノイン酸となり、数多くの遺伝子発現制御に関わり、個体発生・発達において、重要な役割を果たしている。我々は成体マカクザルの連合野で高い発現を示すレチノール結合蛋白質 (RBP4) が新生仔の前頭前野 (高次連合野) において第 5 層の発現が未成熟であり、領野差の発現様式は生後発生で形成されることを以前に報告した。このことは生後における連合野の発達にはレチノイド代謝制御が要求される可能性を示唆する。そこで現在、他のレチノイド代謝関連分子も含め、生後の発現様式変化を解析中であるが、いくつかの遺伝子で RBP4 と同様に新生仔では第 5 層の発現様式が未成熟なものが見つかってきた。皮質第 5 層は皮質下神経核へ投射する神経細胞が存在しているので、今後これらレチノイド代謝関連遺伝子群の発現変化と、皮質だけではなく連合野の生後発生に関与する神経核での解剖学的変化などとの関連性を調べることを考えている。

### 2-1 MAP キナーゼ情報伝達経路の足場タンパク質 JLP に関する研究

善岡克次 (金沢大・がん研究所), 岩永飛鳥, 佐藤時春 (金沢大・院・医)

MAP キナーゼ情報伝達経路の足場タンパク質 JLP (別名 SPAG9; 足場タンパク質 JSAP1 のファミリーメンバー) は、ヒトやマカクサルでは成熟精子の先端部での発現が極めて高く、さらに、抗 JLP/SPAG9 抗体により精子と卵母細胞の結合が阻害されるとの報告が複数ある。しかし、遺伝子改変マウスをネガティブコントロールとした申請者らの解析では、全く異なる結果が得られている。そこで、申請者らが作製・精製した抗 JLP/SPAG9 抗体を用い、マカクサルの精巣および精巣上体における JLP/SPAG9 タンパク質について、免疫組織化学的解析を行った。その結果、マカクサル JLP/SPAG9 タンパク質は、マウスの場合と同様、精巣上体精子ではほとんど発現が認められず、精子細胞で高い発現を示すことが明らかになった。

### 2-2 サル類の加齢に伴う自然発生病変の病理学的解析 山手丈至 (大阪府立大・院・生命環境)

サル類はバイオメディカル研究における動物モデルとして近年注目されている。特に、医薬品開発における非臨床試験である安全性試験において、ヒトにより近いことからデータが外挿し易いことから、サル類のこれら研究における重要性が増している。このような研究において、加齢に伴って自然発生するサル類の多彩な病変を病理学的に解析し、その背景データを蓄積することは重要である。本年度は、昨年度から検査を進めてきた老齢の雌ニホンザル (28.5 歳) に発見された悪性中皮腫について、詳細な病理学的解析を行ったところ、貴重な所見が得られたことから短報として実験動物学会誌に発表した (以下)。また、雌のニホンザル (26 歳) に脾腫がみられ、それを病理学的に検査したところ血管由来の腫瘍が疑われた。そこで、血管内皮を特異的に染める抗体を用いて免疫組織化学的に精査したところ、明らかに血管内皮が異常に増殖していることが示された。さらに遺伝子解析を行ったところ抗凝固因子 (TFPI, TM) が上昇し、凝固系に異常があることが示された。本例は貴重な症例であることから、現在他の論文等における類似の報告を調査し、学術雑誌に発表すべく準備を進めている。Yamate J, Tomita A, Kuwamura M, Mitsunaga F, and Nakamura S. 2007 Spontaneous peritoneal malignant mesothelioma in a geriatric Japanese macaque (*Macaca fuscata*). Exp Anim. 56(2): 155-159.

### 2-3 霊長類を用いた「瘀血 (おけつ)」病態の分子生理学・分子生物学的解明

後藤博三 (富山大・院・和漢診療), 藤本孝子 (富山大・和漢薬研究所)

「瘀血」は東洋医学的病理概念の一つで、現代医学的には微小循環障害を主とする病態ととらえられている。その治療薬である当帰芍薬散の作用機序をアカゲザルを用い検討した。アカゲザルに 1g/head/day の当帰芍薬散エキスを経口投与した。2 ヶ月間投与後、肝生検を実施し、低酸素応答関連因子の遺伝子発現を RC-PCR 法を用い検討した。また、糞便を採取し、腸内細菌の変動を PCR 法により解析した。